

University of Groningen

Hyperthyreoidie, radioactief jodium en daarna.

Grient, Anton Jacobus van der

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1969

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Grient, A. J. V. D. (1969). *Hyperthyreoidie, radioactief jodium en daarna*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

Ever since Noah invented the Arch in response to some advance information about the Flood, and thereby saved, what was worth saving from the human race, it has been realised, that a good forecast is well worth having, but that any forecast is only as reliable as the source of information, on which it is based.

*David Hamilton
(New Scientist, july 1968).*

De oorzaak van hyperthyreoidie is niet bekend. De mogelijkheden voor behandeling van de ziekte zijn daardoor beperkt tot het medicamenteus afremmen van de hyperfunctie van de schildklier, of tot uitschakelen van een groot gedeelte van dit orgaan door operatieve verwijdering of door bestraling. In een retrospectief onderzoek zijn de resultaten van behandeling met radioactief jodium van 208 patiënten met hyperthyreoidie vastgelegd. De invloed van deze inwendige bestraling op functie en afmeting van de schildklier is nagegaan. Hiernaast is getracht, voor de ook nog lange tijd na de behandeling toenemende frequentie van hypothyreoidie een verklaring te vinden. Er is gezocht naar een eventuele relatie tussen het optreden van een insufficiënte schildklierfunctie en de ontvangen stralingsdosis. Ook werd nagegaan, of, en in welke mate immunologische veranderingen optreden ten gevolge van deze behandeling.

Bij het na-onderzoek van deze patiënten werd aandacht besteed aan de invloed van deze behandeling op het klachtenpatroon, op de bevindingen van het fysisch onderzoek, met inbegrip van cardiovasculaire fenomenen en de achillespeesreflex, op de koolhydraatstofwisseling en op veranderingen van een aantal al of niet rechtstreeks met de schildklierfunctie samenhangende laboratorium bepalingen.

Hoofdstuk I geeft een historisch overzicht, een beschrijving van het ziektebeeld en enkele nieuwe inzichten omtrent de oorzaak van hyperthyreoidie. Hierna volgt een bespreking van enkele voor de diagnostiek belangrijke laboratorium bepalingen en van de mogelijkheden tot behandeling van hyperthyreoidie.

Hoofdstuk II is in het bijzonder gewijd aan de behandeling van hyperthyreoidie met radioactief jodium. Na een bespreking van de invloed van radioactief jodium op de schildklier is aandacht besteed aan de indicaties, contra-indicaties en dosering van dit therapeuticum. Dit hoofdstuk wordt besloten met een literatuur-overzicht van de ongewenste nevenwerkingen van radioactief jodium.

Hoofdstuk III is een weergave van de wijze, waarop het onderzoek is verricht. De gegevens zijn verwerkt met behulp van de rekenmachine van het Reken-

centrum van de Universiteit te Groningen door middel van een programma, genaamd „Zaehl”.

In Hoofdstuk IV worden de resultaten besproken. Dit hoofdstuk is in vijf paragrafen ingedeeld.

A: Het ontstaan van hypothyreoidie, en hiermede rechtstreeks verband houdende factoren

De patientengroep bestond uit 49 mannen en 159 vrouwen. Van deze 208 patienten bleken bij het na-onderzoek 53 hypothyreoidie te hebben. Drie en twintig van hen werden reeds met substitutie therapie behandeld. Er bleek geen relatie aantoonbaar tussen het bestaan van hypothyreoidie ten tijde van het na-onderzoek en geslacht, leeftijd op het moment van de behandeling, dosering van het radioactief jodium, aantal doses en de behandeling, die aan het radioactief jodium was vooraf gegaan. Ook een snelle of langzame „turnover” van de speurdosis radioactief jodium bleek geen verband te hebben met het later ontstaan van hypothyreoidie.

B: Resultaten van anamnese en fysisch onderzoek

Bij het fysisch onderzoek van de hypothyreoidie patient was een droge huid het meest kenmerkend symptoom. Bij 50 % van de patienten, die een „biochemische” hypothyreoidie hadden, werd de diagnose bij fysisch onderzoek niet gesteld. Biochemische criteria zijn dus belangrijker voor het vroegtijdig opsporen van hypothyreoidie.

Patienten met een kleine schildklier vóór behandeling vertoonden significant vaker hypothyreoidie dan patienten met een grote schildklier.

57 patienten vertoonden exophthalmus vóór de behandeling. Bij 20 van hen was dit na behandeling verdwenen. 14 patienten kregen echter exophthalmus na de behandeling. De mate van exophthalmus werd met behulp van de Hertel exophthalmometer onderzocht bij 59 patienten vóór behandeling van de hyperthyreoidie. Bij 40 van hen werd bij het na-onderzoek een toename van de exophthalmus gevonden van meer dan 2 mm. Boezemfibrilleren en decompensatio cordis vóór behandeling verdwenen slechts bij een gedeelte van de patienten. Bij het na-onderzoek bleek het meten van de Achillespeesreflex relaxatie tijd van waarde voor de diagnose hypothyreoidie bij die patienten, waarvan bekend was, dat zij geen diabetes hadden.

C: Bespreking van het immunologisch onderzoek

Bij het immunologisch onderzoek is de P.H.R. tegen thyroglobuline vóór en na behandeling vergeleken. Noch de aanwezigheid van deze antistoffen vóór behandeling, noch een verandering van de titer na behandeling bleek een relatie te hebben met het later ontstaan van hypothyreoidie. Met behulp van de indirecte immunofluorescentie techniek is gezocht naar antistoffen tegen het cytoplasma en

het colloïed van de schildklier en tegen parietaalcellen van het maagslijmvlies. De aanwezigheid van deze antistoffen bleek geen relatie te hebben met het al dan niet ontstaan van hypothyreoidie. Bij 184 patiënten uit deze groep is naar antistoffen tegen parietaalcellen van het maagslijmvlies gezocht. Deze antistoffen waren bij 13 % van hen aanwezig. Bij de normale bevolking is dit percentage 2.9 %.

D: Het verband tussen de koolhydraatstofwisseling en de schildklierfunctie

Bij 23 patiënten, die niet als diabeet bekend waren, werd tijdens de fase van hyperthyreoidie een orale glucose belastingsproef gedaan. Volgens de criteria van Fajans en Conn bestond bij geen van hen diabetes. Bij 15 van hen werd echter tijdens de proef een bloedsuiker waarde gevonden, die hoger was dan 160 mgr %. Als regel werd deze hoge waarde reeds na een half uur of één uur bereikt.

Bij het na-onderzoek werd bij alle patiënten een bloedsuiker bepaald, twee uur na de maaltijd. Deze was bij 35 niet als diabeet bekend staande patiënten hoger dan 120 mgr. %. Voorts werden op dit moment 19 patiënten vanwege diabetes behandeld. In totaal bleken 48 % van deze beide laatste groepen patiënten een veelal sterk verhoogde titer aan schildklierantistoffen te hebben tegen 29 % bij de overige patiënten. Noch voor deze verhoogde bloedsuikers bij het na-onderzoek, noch voor een duidelijk verhoogd samengaan hiervan met schildklierantistoffen is een verklaring aanwezig.

E: Overige laboratoriumgegevens

Het gemiddeld P.B.I gehalte was vóór behandeling 12.6 microgram % en na behandeling 5.6 microgram %. Bij 64 % van de patiënten werd tijdens de hyperthyreoidie een harsuptake, hoger dan 28 % gevonden. Alleen in deze gevallen had de uitkomst waarde voor de diagnose hyperthyreoidie. Het cholesterol gehalte steeg van vóór behandeling gemiddeld 191.9 mgr. % tot na behandeling 253.1 mgr. %.

De alkalische phosphatase was tijdens de hyperthyreoidie bij 42 % der patiënten verhoogd, terwijl de thymoltroebelingstest bij alle patiënten normaal uitviel. De verhoogde alkalische phosphatase zal in een gedeelte der gevallen samenhangen met de versnelde calcium „turnover” tijdens hyperthyreoidie.

Het gemiddelde calciumgehalte was voor behandeling 9.70 mgr % en na behandeling 9.86 mgr %. Deze geringe stijging was wel significant. Ook de geringe daling van het gemiddelde phosphor gehalte van 3.43 mgr % naar 3.18 mgr % was significant.

Tenslotte was het gemiddeld totaal eiwitgehalte na behandeling significant gestegen van 6.97 gram % naar 7.45 gram %.

In hoofdstuk V wordt een verslag gegeven over de patiënten, die zijn opgenomen in het ziekenhuis voor verificatie van de diagnose hypothyreoidie en het daarna instellen op substitutie therapie. Dit betreft 32 patiënten. Bij 29 van hen werd de

diagnose hypothyreoïdie bevestigd. Negentien van deze patienten vertoonden afwijkingen op het electrocardiogram, die in 10 gevallen na instellen op substitutie therapie verdwenen. Van de 29 patienten met hypothyreoïdie kregen 17 patienten volledige substitutie therapie. Bij de anderen was een cardiovasculaire complicatie een reden voor onvolledige substitutie.

Hoofdstuk VI geeft een overzicht van de resultaten van een na-onderzoek van 46 patienten met hyperthyreoidie, die in dezelfde periode, n.l. tussen 1959 en 1966 zijn geopereerd. Drie van hen hadden een blijvende recurrensparese en bij 12 patienten was hypothyreoidie ontstaan. Eén patiente is in aansluiting aan de operatie overleden.

Resumerend kan worden opgemerkt, dat iedere vorm van therapie voor hyperthyreoidie zijn eigen indicatie gebied heeft, maar dat, zolang een ideale behandeling van de ziekte ontbreekt, in de daarvoor in aanmerking komende gevallen radioactief jodium de voorkeur verdient. De enige belangrijke complicatie van de behandeling met radioactief jodium is het ontstaan van hypothyreoidie. Bij dit onderzoek is hiervoor geen verklaring gevonden. De chirurgische behandeling kent ernstiger complicaties naast een, zij het in mindere mate, eveneens met de tijd toenemend percentage patienten met hypothyreoidie.

Vanwege de omstandigheid, dat hypothyroidie laat kan optreden na beide vormen van behandeling, is regelmatige controle van de patient ter voorkoming van irreversibele door hypothyroidie veroorzaakte veranderingen tot minstens tien jaar na behandeling en vermoedelijk levenslang noodzakelijk. Biochemisch onderzoek van de schildklierfunctie (P.B.I. en zo nodig onderzoek met een speurdosis ¹³¹I) is onontbeerlijk bij het vroegtijdig herkennen van hypothyroidie.

De gegevens van het onderzoek waren geen aanleiding, de tot dusver in de Groninger kliniek gevolgde gedragslijn te wijzigen. Deze is als volgt:

- I Radioactief jodium: patienten, ouder dan 40 jaar, uitgezonderd:
 - a cosmetisch storend struma
 - b mechanisch storend struma
 - c ernstige exophthalmus — thyreostaticum en thyroxine.
- II Subtotale strumectomie: patienten, jonger dan 40 jaar, uitgezonderd:
 - a ernstige cardio-pulmonale afwijkingen
 - b recidief na strumectomie
 - c ernstige exophthalmus — thyreostaticum en thyroxine.
- III Thyreostatica
 - a bij ernstige exophthalmus, in combinatie met thyroxine
 - b indien zowel operatie, als ^{131}I niet mogelijk is, bijvoorbeeld:
 - 1e patienten, jonger dan 40 jaar, die operatie weigeren
 - 2e jonge volwassenen, die een recidief hyperthyreoidie hebben na subtotale strumectomie
 - 3e tijdens de graviditeit (onder nauwgezette controle)
 - 4e bij kinderen.

SUMMARY

The cause of hyperthyroidism is unknown. The methods available for treating this disease are thus limited to decreasing the hyperfunction of the gland by drugs, or eliminating a large part of the gland by surgical removal or radiation.

From 1959 to 1967 268 cases of hyperthyroidism were treated with radioactive iodine at the University Hospital in Groningen. The results of this treatment were studied in a retrospective survey, for which 208 patients were available. The effect of internal irradiation on function and size of the thyroid was investigated, and in addition an explanation for the with time increasing incidence of hypothyroidism was sought. A possible relationship between the radiation dosage and the incidence of thyroid hypofunction was investigated. It was studied, whether, or with what frequency, immunological changes arise after treatment.

During this follow up study, attention was paid to the effect of treatment on the symptoms, including those of the cardiovascular system, the Achilles tendon reflex, on carbohydrate metabolism and on a number of laboratory investigations directly or indirectly related to thyroid function.

This investigation was carried out in the Division of Endocrinology (Prof. Dr. H. Doorenbos) of the Department of Internal Medicine (Prof. Dr. E. Mandema) of the University Hospital in Groningen.

In chapter I a historical survey of the clinical picture is given. Some recent views on the aetiology of hyperthyroidism, i.a. concerning the role of the Long Acting Thyroid Stimulator are presented. This is followed by a discussion of some of the important laboratory diagnostic aids, such as the estimation of Protein Bound Iodine, the study of thyroid function with a tracer dose of ^{131}I , and of the presence of anti thyroid antibodies. For this, two techniques were used, a passive haemagglutination test and the indirect immunofluorescent technique of Coons et al., with acetone-fixed normal human thyroid tissue as substrate. It was possible to distinguish between immunofluorescence of the cytoplasm and of the colloid. The chapter ends with the methods available for treating hyperthyroidism.

Chapter II deals specifically with the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. After a discussion of the effect of radioactive iodine on the thyroid, attention is paid to the indications, contraindications and dosages of this therapy. The size of the therapeutic dose is determined individually. Turnover of the tracer dose of ^{131}I , the size of thyroid gland, the duration of the hyperthyroidism, the presence of anti thyroid antibodies and the severity of the clinical picture are used as parameters. This chapter closes with the untoward reactions to radioactive iodine reported in the literature. Special attention is paid to the with time increasing incidence of hypothyroidism after treatment, and the possibility that radioactive iodine might cause thyroid carcinoma or leukaemia.

Chapter III describes the methods used in this study, including a discussion on the diagnostic aids and laboratory determinations. In view of the fact that patients younger than 40 years of age generally did not receive radioactive iodine, the average age at the time of treatment was 52.5 years, much higher than the average age of patients with hyperthyroidism. The results of the investigation were analysed by a computer of the „Rekencentrum” of the University of Groningen (Dr. D. W. Smits), using a programme named „Zachl”.

The results are discussed in chapter IV. This chapter is divided in 5 subsections.

A. The incidence and development of hypothyroidism and possible causative factors

The patient group comprised 49 men and 159 women. Of these 208 patients, 53 were found to have hypothyroidism. Of these, 23 had already been started on substitution therapy. No relationship was demonstrable between the presence of hypothyroidism at the time of the follow-up and sex (table 6), age at the time of treatment (table 7), size of the initial dose (table 8), number of doses (table 10), total dose (table 12) or the treatment prior to radiotherapy (table 14). A fast or slow turnover of the tracer dose of radioactive iodine also showed no relationship to the later development of hypothyroidism (tables 15, 17 and 18).

B. Summary of history and findings on physical examination

The most characteristic sign on examination of the hypothyroid subject was a dry skin. In 50 % of patients with 'biochemical' hypothyroidism, the condition was not diagnosed on physical examination. Biochemical criteria are thus more important for the early detection of hypothyroidism. Patients with a small thyroid gland before treatment had a significantly higher incidence of hypothyroidism after treatment than patients with a large goitre. Of the 31 patients with a nodular goitre before treatment, only 9 were found to have nodes at follow up. In 8 patients nodes were found which had not been detected before treatment.

57 patients had exophthalmus before being treated. This disappeared in 20 of them; 4 patients, however, developed exophthalmus after treatment. Measurements of the degree of exophthalmus with the Hertel exophthalmometer were made in 59 patients before and after treatment with radioiodine. An increase of more than 2 mm. was found in 40 of them.

In 17 of the 45 patients with atrial fibrillation prior to treatment subsequently a normal sinus rhythm was found. One patient developed atrial fibrillation after treatment, while it continued in 28 patients. Of the 41 patients with cardiac failure before treatment, 19 showed no trace of cardiac failure at follow up, but cardiac failure had developed in 18 further patients who had become euthyroid. This probably results from irreversible damage to the myocardium during the period of hyperthyroidism.

The Achilles tendon reflex relaxation time was measured in 133 patients. The reflex was absent in 23 patients; 9 of them had diabetes mellitus. In patients with normal thyroid function the relaxation time was always less than 360 msec., while 20 of the 22 patients with untreated hypothyroidism showed a prolonged relaxation time (table 35).

C. Discussion of the immunological investigation

The P.H.R. for thyroglobulin was investigated in 161 patients before treatment. The titre was higher than 1 : 800 in 20 % of the patients before, and in 22 % of the patients after treatment (tables 36 and 37). No relationship could be found between a changing titre and the development of hypothyroidism (table 38). There was also no relationship between the presence of these antibodies before or after treatment and the development of hypothyroidism (tables 39 and 40).

The following investigations were not performed in all 208 patients. The number investigated is given with every table and results are expressed as percentages of that number. Antibodies against cytoplasm and colloid were looked for (by means of immunofluorescence) only during the follow-up study. These antibodies were found in 36 % and 39 % respectively (tables 40 and 41). A relationship between their presence and the development of hypothyroidism could not be demonstrated.

In 13 % of 184 patients antibodies against the parietal cells of the gastric mucosa were found. These are found in only 2.9 % of the normal population. There was no increased coincidence between the various antibodies (tables 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 and 51). Of 121 patients, 7.4 % had a positive Rose-Waaler test with a titre of greater than 1 : 8, again a higher frequency than in the normal population (2.27 %) (table 52). This difference was not found with the Latex test.

D. The relationship between carbohydrate metabolism and thyroid function

An oral glucose tolerance test was performed in 23 patients during the hyperthyroid phase. These patients were not known to have diabetes mellitus. The blood sugars were determined on an autoanalyzer using the ferricyanide method. The results are shown in table 54. According to the criteria of Fajans and Conn, none of them had diabetes mellitus. However, in 15 of these 23 patients, blood sugar values higher than 160 mg % were found, usually after 30 to 60 minutes.

At follow up a blood sugar was determined 2 hours after a meal in all patients. In 35 patients, not known to be diabetic, this was higher than 120 mgr %. Already 19 other patients were being treated for diabetes mellitus. Of both these groups 48 % had an (often markedly) increased titre of antithyroid antibodies, whereas these antibodies were present in only 29 % of the remaining patients. No obvious explanation for these results is available. One may conclude, however, that an investigation for the presence of diabetes mellitus is indicated in patients with hyperthyroidism after successful treatment.

E. Other laboratory investigations

The mean P.B.I. before treatment was 12.6 micrograms $\%$, after treatment 5.6 micrograms $\%$. A triiodothyronin resin uptake higher than 28 $\%$ was found in 64 $\%$ of the patients with untreated hyperthyroidism.

The mean cholesterol value rose from 191.9 mg $\%$ before treatment tot 253.1 mg $\%$ after treatment.

The alkaline phosphatase was raised during the hyperthyroid phase in 42 $\%$ of the patients. The raised alkaline phosphatase is probably related in a number of the patients to the increased calcium turnover during hyperthyroidism.

The mean serum calcium value was 9.70 mg $\%$ before treatment, and 9.86 mg $\%$ after. This slight increase was significant. The slight decrease in the mean serum phosphate value from 3.43 mg $\%$ to 3.81 mg $\%$ was also significant.

Finally the mean total serum protein increased significantly from 6.97 g $\%$ before treatment to 7.45 g $\%$ after treatment.

In chapter V those patients, who were admitted to hospital with the diagnosis „hypothyroidism” are reported. During admission the diagnosis was verified using a tracer dose of ^{131}I , and substitution therapy was started. In 5 patients the uptake at 6 hours, and in 7 patients the uptake at 30 hours was increased after stimulation with T.S.H. (Ambinon Organon^R). In all 32 patients who were admitted, 29 were diagnosed as definitely having hypothyroidism. Of these 19 had electrocardiographic changes (table 70), which reverted to normal in 10 patients with substitution therapy. Of the 29 patients with hypothyroidism 17 received full substitution dosage (Thyranon Organon^R). In the remainder a cardiovascular complication was the reason for inadequate dosage.

Chapter VI presents the results of a study of 46 patients who were treated surgically during the same period (between 1959 and 1967). Three had a persistent paralysis of the recurrent nerve and 12 had hypothyroidism. No relationship was found between the development of hypothyroidism post-operatively and the increasing titre of thyroid antibodies in the few cases in which this occurred (table 72). Persistent hypoparathyroidism was not found. One patient died immediately after operation.

In summary one can say that each type of treatment for hyperthyroidism has its own indications. As long as an ideal therapy is not available, radioactive iodine is the treatment of choice in patients above the age of forty. The only important complication of treatment with radioactive iodine is the late development of hypothyroidism. There was no clear explanation why it developed in some patients and not in others, nor was it possible to predict which circumstances enhanced chances for development of hypothyroidism. Probably the only positive correlation which had some practical meaning was that hypothyroidism was more often found in patients who had small goitres before treatment as compared to patients with more enlarged thyroid glands.

Hypothyroidism is readily treated, although treatment must be continued for

the rest of the patient's life. Surgical treatment is associated with more serious complications in addition to the progressively increasing incidence of hypothyroidism (although to a lesser extent than after treatment with radioiodine). Because hypothyroidism can arise at a later date after both forms of treatment, regular control of the patient for at least 10 years - and possibly life-long - after treatment is necessary, to prevent irreversible changes due to hypothyroidism. Patients with severe hypothyroidism often do not realise that they should seek medical aid. If follow-up is not performed the mortality may unnecessarily be increased. Biochemical investigation of thyroid function (P.B.I., when necessary investigation with a tracer dose of ^{131}I) is essential for the early recognition of hypothyroidism.

The results of this investigation have not led us to change the scheme of the treatment of hyperthyroidism in the Groningen clinic. This is as follows:

- I Radioactive Iodine: Patients older than 40 years, excepting:
 - a cosmetically disturbing goitre
 - b mechanically disturbing goitre
 - c severe exophthalmus — antithyroid drugs and thyroxin
- II Subtotal thyroidectomy: Patients younger than 40 years, excepting
 - a severe cardiac or pulmonary disease
 - b recurrence after thyroidectomy
 - c severe exophthalmus — antithyroid drugs and thyroxin
- III Antithyroid drugs:
 - a severe exophthalmus, in combination with thyroxin
 - b if both thyroidectomy and ^{131}I treatment are not possible
 - e.g. 1) patients younger than 40 years who refuse operation
 - 2) young adults with a recurrence of hyperthyroidism after subtotal thyroidectomy
 - 3) during pregnancy (under careful control)
 - 4) in children.